



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 14 FEV. 2005

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. Planche', enclosed within a large, loopy oval stroke.

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

THIS PAGE BLANK (USPTO)



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 260899

REMISE DES PIÈCES DATE 05 NOV 2002 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 05 NOV. 2002 Vos références pour ce dossier (facultatif) 70911		Réservé à l'INPI 1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE	
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale ou demande de certificat d'utilité initiale		N°	Date <input type="text"/>
		N°	Date <input type="text"/>
Transformation d'une demande de brevet européen		<input type="checkbox"/>	Date <input type="text"/>
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux composés pyridopyrimidinone, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date <input type="text"/> N° Pays ou organisation Date <input type="text"/> N° Pays ou organisation Date <input type="text"/> N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR Nom ou dénomination sociale Prénoms Forme juridique N° SIREN Code APE-NAF		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite» LES LABORATOIRES SERVIER	
Adresse Rue Code postal et ville		12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex	
Pays		FRANCE	
Nationalité		FRANCAISE	
N° de téléphone (facultatif)		01.55.72.60.00	
N° de télécopie (facultatif)		01.55.72.72.13	
Adresse électronique (facultatif)			



BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

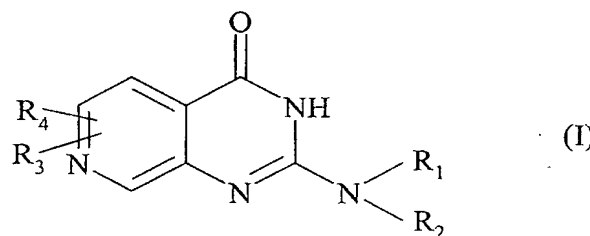
REMISE DES FICHES DATE 15 NOV 2002 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0213504 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI	
Vos références pour ce dossier : <i>(facultatif)</i>		70911	
6 MANDATAIRE			
Nom		RIVIERE	
Prénom		François	
Cabinet ou Société		LES LABORATOIRES SERVIER	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	12, place de La Défense	
	Code postal et ville	92415	COURBEVOIE Cedex
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01.55.72.60.00	
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01.55.72.72.13	
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>			
7 INVENTEUR (S)			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée	
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> Établissement immédiat <input type="checkbox"/> Établissement différé	
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence) :	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI	
François RIVIERE, Ingénieur Brevets			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

La présente invention concerne de nouveaux dérivés pyridopyrimidinone, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Les composés de l'invention sont nouveaux et présentent d'intéressantes propriétés modulatrices d'un panel de kinases ce qui les rend utiles dans le traitement de nombreux types d'affections parmi lesquelles on peut citer à titre non limitatif : cancer, arthrose, diabète, obésité, hypertension etc. Ils sont en outre totalement atoxiques. Par ailleurs, à notre connaissance, cette famille de composés est totalement originale et l'activité que nous lui avons découverte n'a pas été mentionnée pour des dérivés structuralement proches.

Plus particulièrement la présente invention concerne les composés de formule (I) :



dans laquelle :

- R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ou forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle,
- R_3 représente un atome d'halogène, un groupement alkoxy, un groupement aryle éventuellement substitué, ou un groupement $NR'_1R'_2$ avec R'_1 et R'_2 , identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ou formant ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle,
- R_4 représente un atome d'hydrogène ou un groupement $NR''_1R''_2$ avec R''_1 et R''_2 , identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ou formant ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle,

leur énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,

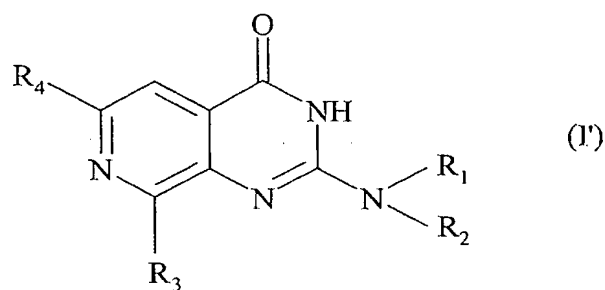
étant entendu que :

- le terme alkyle désigne une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, comprenant de 1 à 8 atomes de carbone,
- 5 - le terme alkoxy désigne un groupement alkyle oxy dont la chaîne alkyle, linéaire ou ramifiée, contient de 1 à 8 atomes de carbone,
- le terme aryle désigne un groupement phényle ou naphthyle,
- le terme hétérocycle désigne un système mono ou bicyclique, comprenant de 5 à 11 atomes de carbone, et pouvant contenir outre l'atome d'azote auquel sont liés R_1 R_2 , R'_1
10 R'_2 , ou R''_1 R''_2 un ou deux autres hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote, ce système hétérocyclique pouvant être substitué par un, deux, ou trois groupements alkyle,
- le terme substitué affectant le groupement aryle signifie que les groupements phényle ou naphthyle sont substitués par un, deux, ou trois groupements, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène, les groupements alkyle, alkoxy, polyhalogénoalkyle,
15 et hydroxy, étant entendu que par polyhalogénoalkyle on entend une chaîne carbonée, linéaire ou ramifiée, contenant de 1 à 3 atomes de carbone et de 1 à 7 atomes d'halogène.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif, les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque,
20 citrique, ascorbique, méthane sulfonique, camphorique etc... .

Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, etc... .

Un aspect avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I') :



leurs énantiomères, diastéréoisomères tautomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Un autre aspect avantageux de l'invention concerne les composés pour lesquels NR_1R_2 représente un groupement NH_2 , un groupement di *n*-propylamine ou encore un groupement morpholine, leurs énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

Des composés préférés de l'invention sont ceux pour lesquels R_3 représente un groupement 3,4-diméthoxyphényle, 3,5-diméthylmorpholine, thiomorpholine, azépine, perhydroquinoline, ou pyrrolidine, ou un atome de chlore, leur énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

Un autre aspect avantageux de l'invention concerne les dérivés pour lesquels R_4 représente un atome d'hydrogène, un groupement morpholine, ou azépine, leurs énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Parmi les composés préférés de l'invention, on peut citer :

la 2-(dipropylamino)-8-(4-thiomorpholinyl)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,

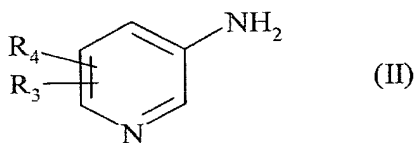
la 8-(1-azocanyl)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,

la 8-((4a α ,8a α)-octahydro-1(2*H*)-quinoliny)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,

la 8-((4a β ,8a α)-octahydro-1(2*H*)-quinoliny)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,

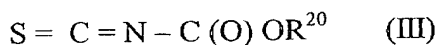
la 6,8-di(1-azépanyl)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,
 la 8-(1-azépanyl)-2-(dipropylamino)-6-(4-morpholinyl)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,
 la 8-(1-azépanyl)-2,6-di(4-morpholinyl)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,
 la 2-amino-8-[(3 α ,5 β)-3,5-diméthylmorpholinyl]pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,
 5 la 2-amino-8-[(3 α ,5 α)-3,5-diméthylmorpholinyl]pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,
 la 8-[(3 α ,5 β)-3,5-diméthylmorpholinyl]-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-
 one,
 la 8-[(3 α ,5 α)-3,5-diméthylmorpholinyl]-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-
 one,
 10 la 8-[(3 α ,5 α)-3,5-diméthylmorpholinyl]-2-(4-morpholinyl)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-
 one,
 la 2-amino-8-(1-azépanyl)-6-(4-morpholinyl)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,
 la 8-chloro-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,
 la 2-(dipropylamino)-8-(1-pyrrolidinyl)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,
 15 et la 8-(3,4-diméthoxyphényl)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,
 leurs tautomères et leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

L'invention concerne également le procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ les composés de formule (II) :



20 dans laquelle :

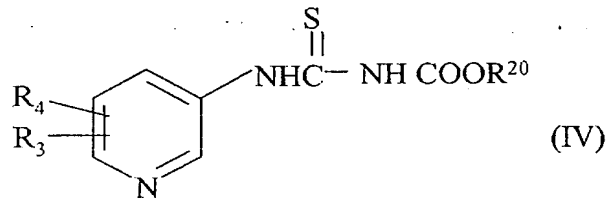
R₃ et R₄ ont la même définition que dans la formule (I), que l'on condense avec un dérivé de formule (III) :



avec R₂₀ représentant un groupement alkyle ou arylalkyle,

25 pour conduire à un dérivé de formule (IV) :

- 5 -



dans laquelle :

R_3 , R_4 et R_{20} ont la même signification que précédemment, dérivé de formule (IV), qui se condense en présence d'un sel métallique avec l'amine (V) :



dans laquelle :

R_1 et R_2 ont la même signification que dans la formule (I), pour conduire à un composé de formule (I),

- qui peut-être, le cas échéant, purifié selon une technique classique de purification,
 - 10 - dont on sépare, le cas échéant, les stéréoisomères selon une technique classique de séparation,
 - que l'on transforme, si l'on le souhaite, en ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,
- étant entendu :
- 15 - qu'à tout moment jugé opportun au cours du procédé précédemment décrit, le ou les groupements, amino, alkylamino des réactifs de départ (II) peuvent être protégés puis, après condensation, déprotégés pour les besoins de la synthèse,
 - que les réactifs (II), sont décrits dans la littérature ou sont préparés par des modes opératoires connus, décrits dans la littérature.

20 Les composés de l'invention ont été étudiés sur un ensemble Kinases sur lesquelles ils ont montré une excellente activité. Cette activité est généralement sélective pour un type de Kinase considérée, type qui varie en fonction de la structure du produit de formule (I).

En fonction du type de Kinase sur laquelle le composé de l'invention est actif, on peut en attendre une excellente activité dans divers types de cancers, dans les troubles du

25 métabolisme et plus particulièrement dans le traitement ou la prophylaxie des hyperglycémies, dyslipidémies, telles que hypercholestérolémie, hyperlipidémie et également dans le traitement des diabètes non insulino dépendants de type II, de l'obésité, des complications diabétiques en particulier au niveau cardiovasculaire, ou encore dans des

troubles inflammatoires tels que l'arthrose, ou enfin dans des troubles cardiovasculaires non associés au diabète comme l'hypertension artérielle. Le fait par ailleurs que les composés de l'invention soient totalement atoxiques leur confère un indéniable intérêt en thérapeutique.

- 5 La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule (I) seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

- 10 Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermiques, etc...

- La posologie varie selon l'âge et le poids du patient, la nature et la sévérité de l'affection ainsi que la voie d'administration. Celle-ci peut-être orale, nasale, rectale ou parentérale.
- 15 D'une manière générale, la posologie unitaire s'échelonne entre 0,01 et 500 mg pour un traitement en 1 à 3 prises par 24 heures.

Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon. Les structures des composés décrits ont été confirmées par des techniques spectroscopiques et spectrométriques usuelles.

- 20 Les produits de départ utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes opératoires connus.

Par composé ($4\alpha,8\alpha$), on entend composé dont la jonction de cycle correspondante est de configuration cis.

Par composé ($3\alpha,5\alpha$), on entend composé dont la jonction de cycle correspondante est de

configuration cis.

Par composé (4 α ,8 $\alpha\alpha$), on entend composé dont la jonction correspondante de cycle est trans.

Par composé (3 α ,5 β), on entend composé dont la jonction correspondante de cycle est trans.

Exemple 1 :

8-(1-Azocanyl)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one

Un mélange de 0,02 mole (4,10 g) de 3-amino-2-azocanopyridine et de 0,02 mole d'isothiocyanate d'éthoxycarbonyle est agité à température ambiante pendant 3 heures dans 100 ml de DMF ; on obtient ainsi la thiourée de formule (IV) qu'il n'est pas nécessaire d'isoler.

La solution est refroidie à 0°C et est saturée par 2,5 eq de di *n*-propylamine et on ajoute 0,02 mole de chlorure mercurique ; au bout de 15 minutes, le bain de glace est enlevé et le mélange est agité à température ambiante pendant 3 heures (on observe toujours l'apparition du précipité noir dû à la formation de sulfure de mercure). Après avoir ajouté 150 ml d'acétate d'éthyle, la solution est filtrée sur célite et les solvants sont évaporés sous pression réduite. La *N*-éthoxycarbonylguanidine brute, ainsi obtenue est de nouveau dissoute dans 50 ml de DMF et chauffée à reflux pendant 2 heures. Après avoir filtré à chaud la solution afin d'éliminer les derniers restes de sel de mercure, la DMF est évaporée sous pression réduite. Le solide ainsi obtenu est repris dans un minimum d'acétonitrile, essoré sur fritté puis recristallisé dans d'acétonitrile.

Point de fusion : 172°C

Exemple 2 :

8-(4-Thiomorpholiny)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one

En procédant comme dans l'exemple 1 mais en remplaçant la 3-amino-2-azocanopyridine par la 3-Amino-2-(4-thiomorpholiny) pyridine, on obtient le produit du titre.

Point de fusion : 226°C

Exemple 3 :

8-((4 α ,8 α)-Octahydro-1(2*H*)-quinoliny)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one

- 5 En procédant comme dans l'exemple 1 mais en remplaçant la 3-amino-2-azocanopyridine par la 2-((4 α ,8 α)-octahydro-1(2*H*)-quinoliny)-3-pyridinamine, on obtient le produit du titre.

Point de fusion : 215°C

Exemple 4 :

- 10 **8-((4 α ,8 α)-Octahydro-1(2*H*)-quinoliny)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one**

En procédant comme dans l'exemple 1 mais en remplaçant la 3-amino-2-azocanopyridine par la 2-((4 α ,8 α)-octahydro-1(2*H*)-quinoliny)-3-pyridinamine, on obtient le produit du titre.

- 15 Point de fusion : 225°C

Exemple 5 :

6,8-Di(1-azépanyl)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one

En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant la 3-amino-2-azocanopyridine par la 3-amino-2,6-diazépanopyridine, on obtient le produit du titre.

- 20 Point de fusion : 220°C

Exemple 6 :

8-(1-Azépanyl)-2-(dipropylamino)-6-(4-morpholiny)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one

En procédant comme dans l'exemple 1 mais en remplaçant la 3-amino-2-azocanopyridine par la 3-amino-2-azépano-6-(4-morpholinyl)pyridine, on obtient le produit du titre.

Point de fusion : 250°C

Exemple 7 :

5 **8-(1-Azépanyl)-2,6-di(4-morpholinyl)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one**

En procédant comme dans l'exemple 6 mais en remplaçant la di *n*-propylamine par la morpholine, on obtient le produit du titre.

Point de fusion : 240°C

Exemple 8 :

10 **2-Amino-8-[(3 α ,5 β)-3,5-diméthylmorpholinyl]pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one**

Stade A : *N*-éthoxycarbonyl-*N'*-2 (3,5-diméthylmorpholin-4-yl) pyridine

Un mélange de 0,02 mole de cis / trans 3-amino 2-[4-(3,5 diméthyl) morpholinyl] pyridine (3,80g) et de 2,62g (0,02 mole) disothiocyanate d'éthoxycarbonyle est agité à température ambiante pendant 3 heures dans 100 ml de DMF. Le mélange obtenu est versé dans 200 ml
15 d'eau. Le précipité qui se forme est essoré et lavé à l'éther de pétrole. Les isomères cis et trans sont séparés par chromatographie sur colonne (éluant éther / cyclohexane 55/45).

Stade B : 2-Amino-8-[(3 α ,5 β)-3,5-diméthylmorpholinyl]pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one

0,002 mole de la cis thiourée obtenue au stade A est dissoute dans 100 ml de DMF et la
20 solution ainsi formée est refroidie à 0°C puis saturée par l'ammoniac gazeux. On ajoute 0,002 mole (0,50g) de chlorure mercurique. Au bout de quinze minutes, le bain de glace est enlevé et le mélange agité à température ambiante pendant 3 heures. Après addition de 150 ml d'acétate d'éthyle, la solution est filtrée sur célite et les solvants évaporés sous pression réduite. Le précipité ainsi obtenu est à nouveau dissous dans 50 ml de DMF et
25 chauffé à reflux pendant deux heures. Après filtration à chaud , la DMF est évaporée sous

pression réduite. Le solide ainsi obtenu est repris dans un minimum d'acétonitrile, essoré sur fritté et recristallisé dans l'acétonitrile.

Fusion supérieure à 260°C

Exemple 9 :

5 2-Amino-8-[(3 α ,5 α)-3,5-diméthylmorpholinyl]pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one

En utilisant la trans *N*-éthoxycarbonyl-*N'*-2-[3-(3,5-diméthyl)morpholin-4yl]-pyridin-thiourée obtenue stade A exemple 8 et en procédant comme dans l'exemple 8 stade B on obtient le produit du titre.

Exemple 10 :

10 8-[(3 α ,5 α)-3,5-Diméthylmorpholinyl]-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one

En procédant comme dans l'exemple 8 stade B mais en remplaçant l'ammoniac gazeux par 0,002 mole de di *n*-propylamine, on obtient le produit du titre.

Point de fusion : 195°C

15 Exemple 11 :

8-[(3 α ,5 β)-3,5-Diméthylmorpholinyl]-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one

En procédant comme dans l'exemple 9 et en remplaçant l'ammoniac gazeux par 0,002 mole de di *n*-popylamine, on obtient le produit du titre.

20 Point de fusion : 173°C

Exemple 12 :

8-[(3 α ,5 α)-3,5-Diméthylmorpholinyl]-2-(4-morpholinyl)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one

En procédant comme dans l'exemple 8 stade B mais en remplaçant l'ammoniac gazeux par
25 0,002 mole de morpholine, on obtient le produit du titre.

Point de fusion : 275°C

Exemple 13 :

2-Amino-8-(1-azépanyl)-6-(4-morpholiny)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one

En procédant comme dans l'exemple 6, mais en remplaçant la di *n*-propylamine par
5 l'ammoniac gazeux, on obtient le produit du titre.

Sublimation à 260°C

Exemple 14 :

8-Chloro-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one

En procédant comme dans l'exemple 1 et en remplaçant la 3-amino-2-azocanopyridine par
10 la 3-amino-2-chloropyridine, on obtient le produit du titre.

Point de fusion : 180°C

Exemple 15 :

2-(Dipropylamino)-8-(1-pyrrolidiny)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one

En procédant comme dans l'exemple 1 et en remplaçant la 3-amino-2-azocano pyridine par
15 la 3-amino-2-(1-pyrrolidiny)pyridine, on obtient le produit du titre.

Point de fusion : 220°C

Exemple 16 :

8-(3,4-Diméthoxyphényl)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one

En procédant comme dans l'exemple 1 et en remplaçant la 3-amino-2-azocano pyridine par
20 la 3-amino-2-(3,4-diméthoxyphényl)pyridine, on obtient le produit du titre.

Point de fusion : 202°C

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

Exemple A : Screening sur un panel de Kinases

En utilisant des techniques classiques de screening mettant en œuvre les Kinases commercialement disponibles, les produits de l'invention ont montré d'intéressantes propriétés :

- ◇ activatrices de certaines Kinases pour plusieurs produits de l'invention.
- ◇ inhibitrices d'autres Kinases pour plusieurs produits de l'invention.
- ◇ potentialisatrices d'activateurs ou d'inhibiteurs de Kinases pour d'autres produits.

Exemple B : Activité hypolipémiante

- 10 Les produits de l'invention ont été testés *in vivo* chez la souris obèse ob/ob, utilisée comme modèle d'insulinorésistance associée à l'obésité. A titre d'exemple, le composé de l'Exemple 6 baisse significativement les triglycérides à 125 mg/kg per os, alors qu'avec la metformine, la même diminution est obtenue à 250 mg/kg per os.
- Dans ce modèle, les composés de l'invention se sont donc révélés être de puissants
- 15 hypolipémiants.

Exemple C : Etude de la toxicité aiguë

- La toxicité aiguë a été appréciée après administration orale à des lots de 8 souris (26 ± 6 grammes) de doses croissantes de produit à étudier. Les animaux ont été observés à intervalles réguliers au cours de la première journée et quotidiennement pendant les deux
- 20 semaines suivant le traitement.

Il apparaît que les composés de l'invention sont totalement atoxiques.

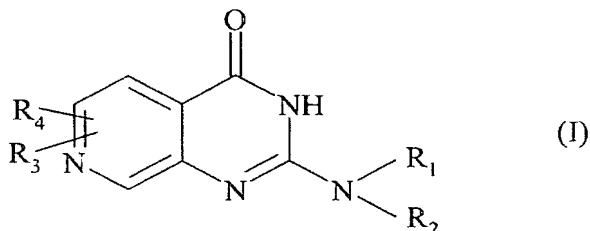
Exemple D : Composition pharmaceutique

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 5 mg

	Composé de l'exemple 8	5 g
	Hydroxypropylcellulose	2 g
5	Amidon de blé	10 g
1	Lactose.....	100 g
1	Stéarate de magnésium.....	3 g
	Talc.....	3 g

REVENDICATIONS

1. Composés de formule (I),



dans laquelle :

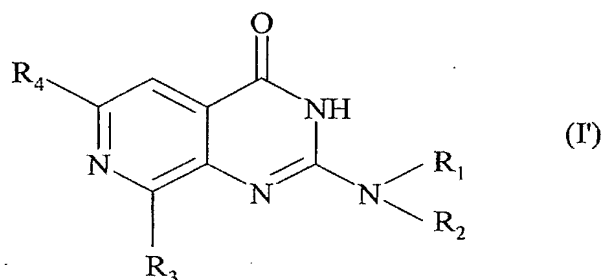
- 5 ➤ R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ou forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle,
- R₃ représente un atome d'halogène, un groupement alkoxy, un groupement aryle éventuellement substitué, ou un groupement NR'₁R'₂ avec R'₁ et R'₂, identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ou formant ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle,
- 10 ➤ R₄ représente un atome d'hydrogène ou un groupement NR''₁R''₂ avec R''₁ et R''₂, identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ou formant ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle,
- 15 leur énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,

étant entendu que :

- 20 - le terme alkyle désigne une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, comprenant de 1 à 8 atomes de carbone,
- le terme alkoxy désigne un groupement alkyle oxy dont la chaîne alkyle, linéaire ou ramifiée, contient de 1 à 8 atomes de carbone,

- le terme aryle désigne un groupement phényle ou naphthyle,
- le terme hétérocycle désigne un système mono ou bicyclique, comprenant de 5 à 11 atomes de carbone, et pouvant contenir outre l'atome d'azote auquel sont liés R_1 , R_2 , R'_1 , R'_2 , ou R''_1 , R''_2 un ou deux autres hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote, ce système hétérocyclique pouvant être substitué par un, deux, ou trois groupements alkyle,
- le terme substitué affectant le groupement aryle signifie que les groupements phényle ou naphthyle sont substitués par un, deux, ou trois groupements, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène, les groupements alkyle, alkoxy, polyhalogénoalkyle, et hydroxy, étant entendu que par polyhalogénoalkyle on entend une chaîne carbonée, linéaire ou ramifiée, contenant de 1 à 3 atomes de carbone et de 1 à 7 atomes d'halogène.

2. Composés de formule (I') selon la revendication 1,



leurs énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

3. Composés de formule (I) selon la revendication 1, pour lesquels NR_1R_2 représente un groupement NH_2 , un groupement di *n*-propylamine ou encore un groupement morpholine, leurs énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

4. Composés de formule (I') selon la revendication 2, pour lesquels NR_1R_2 représente un groupement NH_2 , un groupement di *n*-propylamine ou encore une morpholine, leurs

énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

5. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 3, pour lesquels R_3 représente un groupement 3,4-diméthoxyphényle, 3,5-diméthylmorpholine, thiomorpholine, azépine, perhydroquinoline, ou pyrrolidine, ou un atome de chlore, leur
 5 énantimères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

6. Composés de formule (I') selon l'une quelconque des revendications 2 ou 4, pour lesquels R_3 représente un groupement 3,4-diméthoxyphényle, 3,5-diméthylmorpholine, thiomorpholine, azépine, perhydroquinoline, ou pyrrolidine, ou un atome de chlore, leur
 10 énantimères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

7. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1, 3 ou 5, pour lesquels R_4 représente un atome d'hydrogène, un groupement morpholine, ou azépine, leurs énantimères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide
 15 pharmaceutiquement acceptable.

8. Composés de formule (I') selon l'une quelconque des revendications 2, 4 ou 6, pour lesquels R_4 représente un atome d'hydrogène, un groupement morpholine, ou azépine, leurs énantimères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide
 20 pharmaceutiquement acceptable.

9. Composés selon la revendication 1 choisis parmi :

la 2-(dipropylamino)-8-(4-thiomorpholinyl)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,

la 8-(1-azocanyl)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,

la 8-((4a α ,8a α)-octahydro-1(2*H*)-quinoliny)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-
 25 4(3*H*)-one,

la 8-((4 α ,8 α)-octahydro-1(2*H*)-quinoliny)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,

la 6,8-di(1-azépanyl)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,

la 8-(1-azépanyl)-2-(dipropylamino)-6-(4-morpholiny)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,

5 la 8-(1-azépanyl)-2,6-di(4-morpholiny)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,

la 2-amino-8-[(3 α ,5 β)-3,5-diméthylmorpholiny]pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,

la 2-amino-8-[(3 α ,5 α)-3,5-diméthylmorpholiny]pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,

la 8-[(3 α ,5 β)-3,5-diméthylmorpholiny]-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,

10 la 8-[(3 α ,5 α)-3,5-diméthylmorpholiny]-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,

la 8-[(3 α ,5 α)-3,5-diméthylmorpholiny]-2-(4-morpholiny)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,

la 2-amino-8-(1-azépanyl)-6-(4-morpholiny)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,

15 la 8-chloro-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,

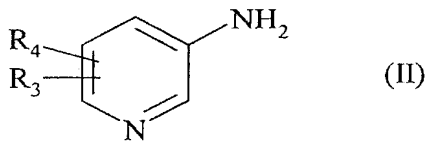
la 2-(dipropylamino)-8-(1-pyrrolidiny)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,

et la 8-(3,4-diméthoxyphényl)-2-(dipropylamino)pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one,

leurs tautomères et leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

10. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé

20 en ce que l'on utilise comme produit de départ les composés de formule (II) :



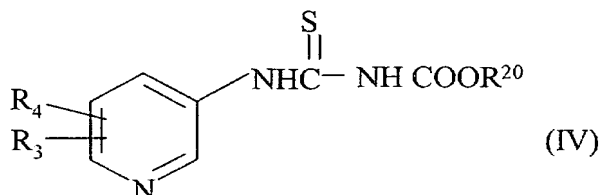
dans laquelle :

R₃ et R₄ ont la même définition que dans la formule (I), que l'on condense avec un dérivé de formule (III) :

25
$$S = C = N - C(O)OR^{20} \quad (III)$$

avec R₂₀ représentant un groupement alkyle ou arylalkyle,

pour conduire à un dérivé de formule (IV) :



dans laquelle :

R_3 , R_4 et R_{20} ont la même signification que précédemment, dérivé de formule (IV), qui se condense en présence d'un sel métallique avec l'amine (V) :



dans laquelle :

R_1 et R_2 ont la même signification que dans la formule (I), pour conduire à un composé de formule (I),

- qui peut-être, le cas échéant, purifié selon une technique classique de purification,
- 10 - dont on sépare, le cas échéant, les stéréoisomères selon une technique classique de séparation,
- que l'on transforme, si l'on le souhaite, en ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

11. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif au moins un composé
15 selon quelconque des revendications 1 à 9, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

12. Composition pharmaceutique selon la revendication 11 contenant au moins un principe
actif selon l'une quelconque des revendications de 1 à 9 utiles pour la fabrication de
médicaments traitant ou prévenant le cancer, le diabète de type II non insulino-dépendant,
20 l'obésité, l'hyperlipidémie, l'hypercholestérolémie et leurs complications
cardiovasculaires, l'arthrose, l'hypertension artérielle.

13. Composition pharmaceutique selon la revendication 11 contenant au moins un principe
actif selon l'une quelconque des revendications de 1 à 9 utiles pour la fabrication de
médicaments traitant ou prévenant le diabète de type II et ses complications
25 cardiovasculaires.

14. Composition pharmaceutique selon la revendication 11 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications de 1 à 9 utiles pour la fabrication de médicaments traitant ou prévenant le cancer.

15. Composition pharmaceutique selon la revendication 11 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications de 1 à 9 utiles pour la fabrication de médicaments traitant l'arthrose.

16. Composition pharmaceutique selon la revendication 11 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications de 1 à 9 utiles pour la fabrication de médicaments traitant l'hypertension artérielle.

**BREVET D'INVENTION****CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11 235 02

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

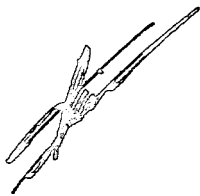
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 2..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		70911	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL			
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux composés pyridopyrimidinone, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		RAULT	
Prénoms		Sylvain	
Adresse	Rue	Route de Saint-Pierre-sur-Dives	
	Code postal et ville	14370	MOULT (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		LANCELOT	
Prénoms		Jean-Charles	
Adresse	Rue	Tour en Bessin RN 13	
	Code postal et ville	14400	LE BOURG (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		KOPP	
Prénoms		Marina	
Adresse	Rue	42, rue de Lebissey	
	Code postal et ville	14000	CAEN (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Le 05 novembre 2002			
François RIVIERE, Ingénieur Brevets			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

**BREVET D'INVENTION****CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235*02

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2. / 2.

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260599

Vos références pour ce dossier (facultatif)		70911	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0213806	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux composés pyridopyrimidinone, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		CAIGNARD	
Prénoms		Daniel-Henri	
Adresse	Rue	22, avenue de la République	
	Code postal et ville	78230	LE PECQ (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		PFEIFFER	
Prénoms		Bruno	
Adresse	Rue	47, rue Ernest Renan	
	Code postal et ville	95320	SAINT LEU LA FORET (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		RENARD	
Prénoms		Pierre	
Adresse	Rue	3, avenue du parc	
	Code postal et ville	78150	LE CHESNAY (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Le 05 novembre 2002			
François RIVIERE, Ingénieur Brevets			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

THIS PAGE BLANK (USPTO)